

## Asma grave e comorbidità

Beatrice Andrenacci, Giulia Roberto, Amelia Licari

Unità di Pavia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

**Corrispondenza:** Amelia Licari **e-mail:** amelia.licari@unipv.it

Definite come “una o più condizioni che si verificano in concomitanza con un’altra malattia” (Bardin P.G., *et al.* *Med. J. Aust.* 2018;209:S11–7), le comorbidità sono estremamente frequenti nell’ambito dell’asma grave, seppur ancora ampiamente sottostimate. Il loro impatto in termini di controllo dei sintomi e di qualità di vita è ben noto, senza contare il rischio di esporre i pazienti a terapie non necessarie a causa di mis-diagnosi (Bardin P.G., *et al.* *Med. J. Aust.* 2018;209:S11–7). La recente creazione di database multicentrici sia internazionali che nazionali (es. il database Asma Grave della SIMRI) è estremamente utile al fine di ottenere dati epidemiologici aggiornati sulla prevalenza delle comorbidità asmatiche in pediatria. Oltre all’indubbia correlazione epidemiologica, in letteratura sono state fornite molte prove a sostegno dell’esistenza di meccanismi patogenetici comuni tra l’asma e le sue comorbidità. Un recente studio italiano monocentrico e trasversale ha documentato la presenza di comorbidità in quasi il 90% di un campione di 508 soggetti asmatici (età 5-17 anni), con una presenza di sole comorbidità respiratorie nel 37% dei casi e di comorbidità sia respiratorie che extra-respiratorie in un ulteriore 40% (Fasola S., *et al.* *Children (Basel)*. 2022;9(7):1001). Lo stesso studio ha evidenziato la presenza di alcuni fattori di rischio favorevoli allo sviluppo di comorbidità, quali il sesso femminile, la presenza di anamnesi familiare materna per asma, e l’esposizione precoce a muffe e al fumo passivo (Fasola S., *et al.* *Children (Basel)*. 2022;9(7):1001).

Guardando alle comorbidità respiratorie, come confermato dallo studio multicentrico e trasversale italiano Control’Asma, la rinite allergica risulta la comorbidità asmatica più frequente (87.9% di 471 pazienti pediatrici) (Tosca M.A., *et al.* *Children (Basel)*. 2020 May 7;7(5):43). La correlazione tra asma e rinite è documentata sin dai primi anni 2000, quando è stato introdotto il concetto di “united airway disease”: una teoria secondo la quale lo stato di malattia delle vie aeree superiori influenza le vie aeree inferiori non solo per una questione di contiguità anatomica, ma anche per complessi fattori funzionali quali il riflesso naso-bronchiale, l’iperreattività secondaria a post-nasal drip, e una comune immunodisregolazione linfocitaria (Licari A., *et al.* *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Anche per quanto riguarda l’associazione tra asma e rinosinusite cronica sono stati recentemente riconosciuti meccanismi infiammatori e di rimodellamento comuni sia alle alte che basse vie aeree, che a partire dal danno epiteliale portano in ultima analisi all’attivazione della transizione epitelio-mesenchimale (Licari A., *et al.* *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). L’utilizzo di questionari validati per la valutazione della rinite e rinosinusite quali il Control of Allergic Rhinitis and Asthma test in kids (CARATkids) o il Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) può essere utile come test di screening per avviare questi pazienti a terapie personalizzate, quali l’immunoterapia specifica in caso di concomitante asma e rinite allergica o l’anti recettore dell’interleuchina 4 (IL-4R) negli adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale non responsivi ai tentativi di bonifica chirurgica.

Le alterazioni del pattern del respiro sono un’altra significativa comorbidità asmatica, dovuti a una disfunzione del diaframma e dei restanti muscoli respiratori. Tale condizione, più frequente nelle ragazze, negli adolescenti e nei soggetti obesi, deve essere sospettata in caso di esordio improvviso di dispnea e iperventilazione associati a uno stress emotivo e a una tipica disproporzione tra la gravità dei sintomi riferiti e i reperti identificabili all’esame obiettivo. L’attenta osservazione del pattern del respiro eventualmente supportata dalla valutazione degli scambi gassosi può rapidamente aiutare a identificare tali quadri, da destinare alla riabilitazione respiratoria fisioterapica (Licari A., *et al.* *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Anche l’ostruzione laringea inducibile - caratterizzata da un’adduzione paradossale intermittente delle corde vocali durante l’inspirazione a seguito di trigger emotivi o ambientali - porta spesso a una mis-diagnosi di asma, per lo sviluppo di dispnea acuta e ostruzione al flusso respiratorio. Il riscontro di una curva inspiratoria appiattita alla spirometria può essere fortemente suggestivo, ma la diagnosi richiede l’esecuzione di una laringoscopia, possibilmente dinamica. Pertanto, soggetti con stridor inspiratorio scarsamente responsivo ai trattamenti antiasmatici devono essere inviati all’attenzione dei colleghi ORL, al fine di escludere tale comorbidità (Licari A., *et al.* *Expert Rev.*

*Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Non va dimenticato inoltre il ruolo di comorbidità a carico delle basse vie aeree – quali le bronchiectasie e le manifestazioni respiratorie fungine. Le bronchiectasie sono dilatazioni croniche e irreversibili dei bronchi, associate ad alterazioni della clearance muco-ciliare e rimodellamento delle vie aeree. L'identificazione di segni radiologici diretti e indiretti alla TC torace in soggetti asmatici che lamentino tosse cronica produttiva muco-purulenta e infezioni respiratorie ricorrenti consente di indirizzare rapidamente questi pazienti ad eventuali terapie aggiuntive (come agenti inalatori iperosmolari, fisioterapia respiratoria, macrolidi orali). Le manifestazioni respiratorie fungine includono invece molte differenti entità – dalla rinosinusite fungina allergica fino all'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA). Tali patologie dovranno essere sospettate in presenza di tosse produttiva con malessere generale, calo ponderale, febbre, emottisi e soprattutto la presenza di tappi di muco nerastri contenenti ife fungine – la più specifica delle stigmati di tali patologie. L'avvio di una terapia steroidea sistemica a lungo termine con lento *decalage* rappresenta il cardine terapeutico dell'ABPA. Di contro, l'associazione di antifungini sistemici come agenti *steroid-sparing* resta particolarmente controversa in pediatria e l'utilizzo di farmaci anti-immunoglobuline E (IgE) è promettente ma attualmente ancora in studio (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13).

Per quanto riguarda le comorbidità extra-respiratorie, l'utilizzo di anti-IgE è oggetto di studio anche per quanto riguarda i soggetti affetti concomitantemente da asma e allergia alimentare IgE mediata (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Oltre a mimare talora i sintomi d'asma, le allergie alimentari IgE-mediate si associano notoriamente a un maggior rischio di riacutizzazioni respiratorie gravi e di reazioni anafilattiche, per cui nei casi di asma moderato-grave non controllato associato ad allergia alimentare anche lieve è mandatoria la prescrizione di auto-iniettori di adrenalina a domicilio (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Nonostante sia stata in passato evidenziata una correlazione da reflusso gastro-esofageo e frequenti riacutizzazioni asmatiche (Denlinger L.C., et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(3):302-313), studi recenti non hanno confermato una correlazione tra reflusso e *outcome* dell'asma, per cui l'utilizzo di inibitori di pompa protonica in presenza di sospetto reflusso gastro-esofageo non è indicata ai fini di un miglior controllo dell'asma (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Di contro, l'interrelazione tra asma e obesità – sulla base di complessi fattori genetici, immunologici, infiammatori, metabolici, ormonali e meccanici – è confermata nell'ambito di numerosi studi clinici, senza dimenticare l'effetto confondente del decondizionamento all'esercizio fisico e la presenza alterazioni specifiche della funzionalità respiratoria (“disanapsi”) nei casi di obesità a esordio precoce (Licari A. et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). La promozione di una dieta sana e di minor sedentarietà ha un effetto benefico sul controllo dell'asma in questi soggetti, che spesso presentano una flogosi bronchiale neutrofilica e steroide-resistente. Infine, l'alta prevalenza di sintomi ansiosi e depressivi sia negli adolescenti asmatici che nei loro caregivers è una ben nota comorbidità che impatta fortemente sulla qualità di vita dell'intero nucleo familiare, per cui interventi psicologici precoci devono essere considerati per un management ottimale (Licari A., et al. *Behav Sci (Basel)*. 2019;9(7):78). In conclusione, le comorbidità dell'asma grave pediatrico richiedono un approccio integrato e multi-disciplinare al fine di migliorare il controllo dei sintomi ed eventualmente prevenire l'insorgenza dell'asma attraverso l'identificazione precoce di fattori di rischio comuni.